

Nierfunctie: ciclosporine

1251

Clcr = creatinineklaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Ref. 1 Awni WM ea. Long-term cyclosporine pharmacokinetic changes in renal transplant recipients: effects of binding and metabolism. Clin Pharmacol Ther 1989;45:41-8	1	Geen verandering in Clr van ciclosporine of metabolieten M17, M1 en M21 tussen week 1 en week 12 in studie met 21 personen die een niertransplantatie hadden ondergaan en begonnen met ciclosporine; Clcr nam toe van 52±19 ml/min na 1 week naar 59±22 ml/min na 3 weken en 65±20 ml/min na 12 weken. De gemiddelde hoeveelheid ciclosporine die gegeven werd was 7.5±1.0 mg/kg in week 1 7.4±1.3 mg/kg bij 3 weken en 5.8±1.4 mg/kg bij 12 weken.	"Changes in renal function have little effect on CsA (cyclosporine A) levels. However, the Clr of M1, M17 and M21 were much higher than that of CsA. Therefore, changes in renal function will lead to a greater effect on the elimination of the metabolites compared with the parent drug. Thus altered renal function may have a much greater impact on the toxicity or therapeutic effects of CsA metabolites."

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- SPC Neoral 27-9-2001: Bij nefrotisch syndroom dient de initiële dosering bij patiënten met een gestoorde nierfunctie niet groter te zijn dan 2,5 mg/kg/dag per os (normaal bij deze indicatie: 5 mg/kg voor induceren van remissie). Bij psoriasis, reumatoïde arthritis en atopische dermatitis is een gestoorde nierfunctie een contra-indicatie voor het gebruik van Neoral. Omdat Neoral de nierfunctie kan verstoren, is het noodzakelijk regelmatig de nierfunctie te controleren en de dosering met 25-50% te verlagen als serumcreatinine >30% boven uitgangswaarde stijgt. Als de dosisreductie niet binnen 1 maand tot het gewenste resultaat leidt, dient de behandeling met Neoral te worden stopgezet. Nierbiopsie wordt aanbevolen als de therapie met Neoral langer dan 1 jaar moet worden voortgezet in geval van nefrotisch syndroom. Tijdens langer durende behandeling kunnen sommige patiënten structurele veranderingen aan de nieren (b.v. interstitiële fibrose) ontwikkelen. Neoral verhoogt de kans op hyperkaliëmie, met name bij patiënten met nierfunctiestoornissen.
- Projectgroep 30-9-2008: geen onderscheid in indicatiegebied, 1 raadpleegtekst is voldoende, omdat ciclosporine altijd op geleide van spiegel en bijwerkingen gaat. Er hoeft geen rekening gehouden te worden met nefrotoxiciteit, want geen verschil bekend tussen patiënten met en zonder verminderde nierfunctie.

Clcr < 10 ml/min:

- Lindberg A ea. The pharmacokinetics of cyclosporine A in uremic patients Transplant Proc 1986;18(S5):144-52. $t_{1/2}$ in bloed is gemiddeld 1,23±0,43 uur bij 21 uremische personen waarvan 14 dialysepatiënten na een 1-malige orale dosis van 10 mg/kg. De terminale $t_{1/2}$ bloed bij dezelfde personen na een 1-malige intraveneuze toediening van 5 mg/kg is gemiddeld 26,9±10,8 uur. De klaring uit het bloed is gemiddeld 0,332±0,092 l/min en uit het plasma 0,432±0,132 l/min.
- In Aweeka FT ea. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered cyclosporine in pre-kidney transplant patients. J Clin Pharmacol 1994;34:60-7 wordt een toename van plasma- en bloedklaring bij 8 dialysepatiënten in vergelijking met 8 gezonde personen in een andere studie (resp. 0,70 l/ uur/kg en 0,47 l/uur/kg in vergelijking met 0,47 l/ uur/kg en 0,36 l/ uur/kg) na 1-malige toediening van ofwel 4 mg/kg intraveneus of 10 mg/kg oraal met 1 week ertussen beschreven. Verschillen in resultaten tussen de 2 toedieningsvormen zijn niet significant. De vorming van metabolieten is erg variabel tussen de personen. Bloedconcentraties van alle metabolieten zijn significant hoger dan de plasmaconcentraties. Het steady state distributievolume is significant groter bij de hemodialysepatiënten in vergelijking met de gezonde personen (plasma 2,4 l/kg in plaats van 1,2 l/kg en bloed 1,9 l/kg in plaats van 1,2 l/kg). De vorming van metabolieten 17 en 1 neemt significant toe bij orale toediening in vergelijking met intraveneuze toediening. Dit staat in verband met het first-pass metabolisme.
- Follath F ea. Intravenous cyclosporine kinetics in renal failure. Clin Pharmacol Ther 1983;34:638-43. $t_{1/2}$ is gemiddeld 15,8±8,4 uur bij 4 dialysepatiënten na een 1-malige intraveneuze toediening van 2,05 of 3,5 mg/kg. De klaring varieerde van 0,269 tot 0,467 l/kg/uur. Het gemiddelde is ongeveer tweederde van de waarde die gevonden is voor 5 gezonde personen in een andere studie. Metingen met radio immuno assay geven hogere spiegels te zien dan de metingen met HPLC en zodoende is AUC groter en de klaring lager.

Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Nee	Nee	--
			24 mei 2005

